

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 783 169

②① N° d'enregistrement national : 98 11533

⑤① Int Cl⁷ : A 61 K 7/48, A 61 K 38/08

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

- A1

②② Date de dépôt : 15.09.98.

③③ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : SEDERMA SA Société anonyme —
FR.

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 17.03.00 Bulletin 00/11.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑥ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦② Inventeur(s) : LINTNER KARL.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ UTILISATION COSMETIQUE OU DERMOPHARMACEUTIQUE DE PEPTIDES POUR LA CICATRISATION ET
POUR L'AMELIORATION DE L'ASPECT CUTANE LORS DU VIEILLISSEMENT NATUREL OU ACCELERE
(HELIODERMIE, POLLUTION).

⑤⑦ Le brevet décrit l'utilisation du peptide Lys-Thr-Thr-
Lys-X, avec notamment X = Ser, dans des compositions
cosmétiques ou dermopharmaceutiques. De plus il peut
être avantageux d'utiliser ces peptides en combinaison en-
tre eux.

Quand le pentapeptide est modifié chimiquement pour
augmenter sa lipophilie (formes acylée: N-Palmitoyl-Lys-
Thr-Thr-Lys-X, et notamment le N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-
Lys-Ser, ou après estérification du groupe carboxyle), son
activité et sa stabilité sont renforcées. Le pentapeptide peut
être obtenu par synthèse, par biotechnologie ou par hydro-
lyse ménagée de protéines végétales.

Les compositions obtenues sont avantageusement utili-
sées pour favoriser la cicatrisation et pour améliorer l'aspect
cutané lors du vieillissement naturel ou accéléré par les
agressions solaires ou la pollution.

FR 2 783 169 - A1



Le vieillissement, notamment celui de la peau, entraîne d'importantes perturbations biochimiques tissulaires intimes qui se concrétisent par des modifications macroscopiques, habituellement jugées disgracieuses, et qui n'ont cessé de préoccuper tant les femmes que les hommes.

5 La quête du bronzage par les UV naturels, solaires, ou par ceux, artificiels, des salons de beauté, est responsable d'un processus de vieillissement cutané bien connu des Dermatologues sous le nom d'héliodermie (D^r C. Musy-Preault, (1994) *Les Maladies de la peau*, Albin Michel ed., Paris).

10 D'autres composants de notre mode de vie actuel, tels que les agressions physiques et chimiques de la pollution; la consommation d'alcool et de tabac, favorisent et aggravent les processus de vieillissement.

15 Par ailleurs, au cours de la vie privée ou professionnelle, la peau, premier rempart de l'organisme vis-à-vis du monde extérieur, est menacée dans son intégrité par de nombreuses agressions ponctuelles comme les coupures, brûlures, réactions inflammatoires. Pour en corriger les dégâts, l'organisme a développé une série de réactions, complexes et imbriquées entre elles: la cicatrisation.

L'industrie cosmétique est en permanence à la recherche de nouveaux ingrédients capables de s'opposer aux effets du vieillissement en général et/ou de favoriser la cicatrisation cutanée.

20 Pour cela, une des approches possibles consiste à favoriser la restructuration tissulaire par la néo-synthèse des différents éléments constitutifs de la peau. Tout comme le ciment qui assure la cohésion des briques dans un mur et qui lui confère sa solidité, les différents types de collagène et autres mucopolysaccharides, sont les éléments constitutifs du tissu cutané.

25 Favoriser la synthèse et l'incorporation de ces molécules est certes obligatoire mais pas suffisant en soi. Il faut également *préparer le terrain* en lui donnant une bonne assise sur laquelle les mécanismes de la cicatrisation pourront effectuer des réparations durables. Dans les situations décrites ci-dessus, cette assise est la matrice extracellulaire, qui prend le nom de lame basale lorsqu'elle est située à
30 l'interface de l'épithélium et du tissu conjonctif. L'amélioration ou la reconstruction de la matrice extracellulaire est primordiale car l'on sait maintenant que non

seulement cette structure joue "le rôle de charpente stabilisant la structure physique des tissus" mais qu'également, elle "joue un rôle dans la régulation du comportement des cellules qui sont à son contact - influant sur leur développement, leur migration, leur prolifération, leur forme et leurs fonctions (Biologie Moléculaire de la Cellule, 3^{ème} éd. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, page 972).

Nous nous sommes donc spécialement intéressés à deux des principaux constituants de cette matrice extracellulaire: les collagènes et les glycosaminoglycanes (également connues sous le nom de GAGs).

Dans le cadre de ce brevet, les effets du vieillissement sur les collagènes et les glycosaminoglycanes peuvent se résumer par:

- La diminution de la synthèse de ces molécules par les fibroblastes, diminution due à la conjonction de deux causes: d'une part le taux de renouvellement de ces cellules productrices diminue avec l'âge et, d'autre part, la quantité de molécules sécrétées par ces cellules diminue également.

Lorsque l'on sait que le collagène représente environ 80% des protéines cutanées, il est facile de comprendre que la moindre diminution de sa concentration tissulaire puisse avoir des conséquences importantes sur les propriétés mécaniques et physiologiques de la peau.

Les glycosaminoglycanes sont capables de fixer de grandes quantité d'eau. La baisse de leur concentration tissulaire entraîne donc une déshydratation cutanée.

- L'apparition de modifications structurales des molécules néo-synthétisées qui conduisent à la réticulation des fibres et donc, à leur rigidification.

Pour le collagène, les variations des chaînes α modifient la répartition de ses différentes formes. Par exemple, la proportion de collagène de type III augmente dans l'épiderme quand le collagène de type IV s'accumule dans la membrane basale. On constate également l'apparition de réactions, enzymatiques ou non (de type réaction de Maillard), qui créent des liaisons, dites croisées, soit entre deux fibres de collagène, soit entre le collagène lui-même et des molécules de glucose, rigidifiant ainsi les réseaux de fibres de collagène.

Le vieillissement se traduit sur les glycosaminoglycanes par la synthèse imparfaite de leurs chaînes polysaccharides et par une diminution de leur sulfatation. Plus encore que sur le collagène, les formes radicalaires de l'oxygène dégradent les GAGs de manière irréversible.

5 La peau perd donc de sa *substance* par la diminution de la quantité de ses constituants, se durcit par la perte d'élasticité des fibres de collagène et par sa déshydratation.

Tout ceci contribue à donner à la peau âgée ses aspects caractéristiques: sécheresse, absence de souplesse, finesse, fragilité, rides plus ou moins nombreuses et plus ou
10 moins profondes.

La cicatrisation quant à elle, fait appel, au moins partiellement, à des besoins semblables puisqu'il lui faut reconstruire, et donc fabriquer de la masse tissulaire; ce qui implique localement, la synthèse accrue des différents constituants cutanés.

Ainsi, tout produit capable d'induire un, ou des, processus augmentant localement
15 la synthèse des collagènes et des glycosaminoglycanes, permettra d'obtenir l'effet recherché par toutes les personnes voulant réduire les stigmates cutanés du vieillissement ainsi que par celles voulant améliorer la cicatrisation, aussi bien dans le temps que dans l'esthétisme et la qualité du résultat.

L'invention faisant l'objet de cette demande de brevet réside dans le fait que nous
20 avons fabriqué un produit qui répond aux critères précédents et que nous en avons démontré l'efficacité *in vitro* et *in vivo*, par des tests scientifiques sophistiqués.

Il est connu que la synthèse de collagène peut être stimulée par le fragment C-terminal du collagène I que constitue le pentapeptide Lys-Thr-Thr-Lys-Ser (Katayama K. et al., *Journal of Biological Chemistry* (1993),259:9941-9944;
25 Bioactivities-Bachem (1994),8:4).

Par ailleurs, il est possible d'augmenter la synthèse des glycosaminoglycanes cutanés par des extraits végétaux (par exemple, chez le rat: Chithra P. et al., *Journal of Ethnopharmacology* (1998),59:179-186).

Notre demande de brevet réside dans la découverte, qu'administrés, seuls ou en
30 association entre eux, par voie topique *in vivo*, et donc dans une approche relevant de la cosmétique, les pentapeptides Lys-Thr-Thr-Lys-X, avec notamment X = Ser

sont capable d'augmenter de manière très importante la synthèse **concomitante** du collagène et celle des glycosaminoglycanes et que ce fait permet d'obtenir un effet de synergie car alors, le résultat observé est supérieur à ce que l'on pouvait espérer de l'addition de chacun de ces effets.

5 En effet, les fibres de collagène nouvellement formées s'imbriquent immédiatement dans le treillis des glycosaminoglycanes de la lame basale nouvellement synthétisée; accélérant ainsi le processus de régénération cutané ainsi que le niveau moyen d'hydratation tissulaire.

10 Nous avons également constaté, comme il en est parfois le cas (FR 90 13349 du 25 octobre 1990), que le fait d'*acyler* l'amine N-terminale ou d'estérifier le groupe carboxyle de ce(s) peptide(s), augmente la stabilité de la molécule et la disponibilité tissulaire par facilitation du passage de la barrière lipidique cutanée de ce type de structure essentiellement hydrophile.

15 Les pentapeptides, objets de cette demande de brevet, peuvent être obtenus soit par synthèse chimique classique (en phase hétérogène ou en phase homogène), soit par synthèse enzymatique (Kullman et al., J. Biol. Chem. 1980, 255, 8234) à partir des acides aminés constitutifs ou de leurs dérivés.

20 La petite taille de ces peptides permet d'en faire la synthèse industrielle, à un coût avantageux. Leur grande activité démontrée en autorise l'utilisation commerciale dans un grand nombre de produits cosmétiques ou dermatopharmaceutiques financièrement acceptables.

Les pentapeptides peuvent être obtenus également par fermentation d'une souche de bactéries, modifiées ou non par génie génétique, pour produire les séquences recherchées ou leurs différents fragments.

25 Enfin, les pentapeptides peuvent être obtenus par extraction de protéines d'origine animale ou végétale, préférentiellement végétale, susceptibles de contenir ces séquences au sein de leur structure, suivie d'une hydrolyse contrôlée, enzymatique ou non, qui libère les fragments peptidiques en question (de séquence Lys-Thr-Thr-Lys-X, et préférentiellement Lys-Thr-Thr-Lys-Ser.), de taille moyenne comprise
30 entre 300 et 1500 daltons, avec la stipulation que les fragments libérés correspondent à la séquence peptidique précédente dans les plantes qui sont

susceptibles de contenir ces séquences au sein de leur structure. L'hydrolyse ménagée permet de dégager ces fragments peptidiques.

Pour réaliser l'invention, il est possible, mais non nécessaire, d'extraire soit les protéines concernées d'abord et de les hydrolyser ensuite, soit d'effectuer l'hydrolyse d'abord sur un extrait brut et de purifier les fragments peptidiques ensuite. On peut également utiliser l'hydrolysât sans en extraire les fragments peptidiques en question, en s'assurant toutefois d'avoir arrêté la réaction enzymatique d'hydrolyse à temps et de doser la présence des peptides en question par des moyens analytiques appropriés (traçage par radioactivité, immunofluorescence ou immunoprécipitation avec des anticorps spécifiques, etc.).

D'autres procédés plus simples ou plus complexes, conduisant à des produits moins chers ou plus purs sont facilement envisageables par l'homme de l'art connaissant le métier d'extraction et de purification des protéines et peptides.

A titre d'exemple illustrant l'invention, on cite quelques formules cosmétiques représentatives mais non limitatives de l'invention:

Exemple n° 1: Gel

Carbopol 1342 ^R	0,3
Propylène glycol	2,0
Glycérine	1,0
Vaseline blanche	1,5
Cylomethicone	6,0
Sipol C16C18S3	0,5
Lubrajel ^R MS	10
triéthanolamine	0,3
N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser	0,0005
Eau, conservateurs, parfum	qsp 100 g.

Exemple n°2: Crème

Brij ^R 721	2.4
Brij ^R 72	2.6
Arlamol ^R E	8.0
Cire d'abeille	0.5

	Abil ^R ZP 2434	3.0
	Propylène glycol	3.0
	Carbopol ^R 941	0.25
	Triéthanolamine	0.25
5	N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser	0,005
	Eau, conservateurs, parfums qsp	100 g

Les activités décrites au début de cette demande sont illustrées par les exemples suivants.

Exemple n° 3: Augmentation de la synthèse de collagène: *in vitro*

10 La méthode choisie est une variante de celle décrite par Augustin C. et al. (*Skin Pharmacol.* (1997);10:63-70) en ce que nous avons utilisé des explants de peau humaine au lieu de fibroblastes pulmonaires humains, ceci afin de rendre nos résultats directement exploitables en cosmétologie.

15 Ces explants, provenant de plastie mammaire ou abdominale, sont incubés, pendant 72 heures en présence de ³H-proline, avec le pentapeptide sous trois concentrations finales dans le milieu de culture ($2 \cdot 10^{-4}$ %, $4 \cdot 10^{-4}$ % et $8 \cdot 10^{-4}$ %; soit 2, 4 et 8 ppm). Les explants sont alors lavés, le derme et l'épiderme de chaque explant sont séparés, homogénéisés et lysés. La mesure de l'incorporation de ³H-proline est alors réalisée dans chaque lysat. Les essais sont faits en triplicate.

20 Parallèlement des contrôles *négatifs* sont réalisés dans les mêmes conditions mais en l'absence du pentapeptide. Des contrôles, *positifs*, quant à eux, sont réalisés en remplaçant le pentapeptide testé par de la vitamine C.

25 En présence de 2, 4 ou 8 ppm de pentapeptide, l'incorporation de ³H-proline qui traduit la synthèse de collagène, est augmentée de respectivement 34,4 (± 3) %, 59,1 (± 7) % et 95,3 (± 6) % par rapport à ce qui est constaté dans les expériences témoin (sans le pentapeptide).

Dans les mêmes conditions, le produit de référence, l'acide ascorbique, à la concentration de 0.5mM, augmente la synthèse du collagène de 63,8 (± 7) %.

Exemple n° 4: Augmentation de la synthèse de glycosaminoglycanes: *in vitro*

Le même protocole que celui de l'exemple n°3 est utilisé, si ce n'est que, d'une part, l'incubation est réalisée en présence de ^3H -glucosamine à la place de la ^3H -proline et que, d'autre part, la vitamine A acide est utilisée comme produit de référence à la place de la vitamine C.

En présence de 2, 4 ou 8 ppm de pentapeptide, l'incorporation de ^3H -glucosamine qui traduit la synthèse de GAGs, est augmentée de respectivement 29,7 (± 4) %, 51,1 (± 5) % et 73,7 (± 4) % par rapport à ce qui est constaté dans les expériences témoin (sans le pentapeptide).

Dans les mêmes conditions, le produit de référence, la vitamine A acide, à la concentration de 100 nM, augmente la synthèse des GAGs de 48,1 (± 5)%.

Les résultats obtenus dans ces deux exemples démontrent clairement un effet, concentration dépendant, du pentapeptide sur la synthèse des deux constituants de la matrice extracellulaire.

Exemple n°5: Activité raffermissant cutané: *in vitro*

Durant 24 heures, des fibroblastes humains provenant de la même culture cellulaire, sont mis en présence de milieu de culture standard supplémenté, ou non pour les contrôles, avec différentes concentrations de pentapeptide (2, 4 et 8 ppm).

La stimulation de la synthèse de protéines est évaluée par colorimétrie (réaction dite du Biuret).

Pour standardiser les résultats, la quantité de protéines mesurée est exprimée pour 1000 cellules présentes dans le test. Par rapport aux expérimentations contrôles, en présence soit de 2, 4 et 8 ppm de pentapeptide, l'augmentation de la concentration de protéines est respectivement de 13,5 ($\pm 1,1$)%, 29,2 ($\pm 2,1$)% et 43,5 ($\pm 0,9$)%.

Ainsi, cet essai *in vitro* démontre le potentiel stimulant, concentration dépendant, au niveau cutané du pentapeptide, effet directement lié à un raffermissement et à un épaissement des peaux trop fines.

Exemple n° 6: Activité antirides: *in vivo*

Cet exemple rapporte l'effet antirides obtenu, *in vivo*, sur un panel constitué de 15 volontaires adultes de sexe féminin, âgées de 35 à 63 ans. Le pouvoir antirides de la

crème de l'exemple n°2, contenant le N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser à la concentration de 0,005 % (soit 50 ppm), est comparé à celui d'une crème placebo (même crème mais sans l'actif). Les crèmes sont appliquées sur des sites précisément identifiés, situés sur le coin de l'œil droit ou gauche, selon une répartition randomisée, deux fois par jour, pendant 28 jours. Le paramètre pris en compte est le relief cutané, au niveau du contour de l'œil (rides dites de la *patte d'oie*). Les quantifications des différentes variables du relief sont réalisées par analyse vidéo-informatique d'empreintes au silicone prises à la surface de la peau selon les protocoles décrits par Corcuff et al. (1985, *Int. J. Cosm. Sci.* 7:117-126) et Corcuff et al. (1995, in *Handbook of non-invasive methods and the skin*, Serup & Jemec eds., CRC Press:89-96).

Le tableau ci-dessous indique la différence, en pourcentage, des valeurs moyennes obtenues entre T +28 jours et T0 pour les profondeurs moyennes de la ride principale (colonne A) ou pour l'ensemble des plis (col. B); pour la densité des plis principaux (col. C) ainsi que pour la mesure de la rugosité (col. D).

	A	B	C	D
Placebo	0,2	+ 0,5	- 1,1	+ 2,7
Peptide	- 18,2	- 21,1	- 36,9	- 21,3

La crème contenant le N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser précédemment décrit démontre clairement un puissant effet antirides puisque l'on observe une différence importante entre le début et la fin de l'étude *in vivo* et ceci, sur l'ensemble des quatre paramètres classiquement utilisés dans cette indication.

Il est à noter que, dans les mêmes conditions expérimentales, la crème placebo ne présente absolument aucun effet si le N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser n'y a pas été incorporé, ce qui démontre bien que c'est seulement au N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser que l'on peut attribuer l'effet bénéfique observé.

Le pentapeptide Lys-Thr-Thr-Lys-X où X représente un quelconque acide aminé naturel, avec préférentiellement X = Ser, peut être utilisé, dans des produits finis telles que des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques.

Par greffage d'une chaîne d'acide gras, de 2 à 22 carbones, hydroxylée ou non, saturée ou non, linéaire ou ramifiée, sulfatée ou non, sur l'amine N-terminale du pentapeptide Lys-Thr-Thr-Lys-X ou du Lys-Thr-Thr-Lys-Ser pour obtenir le N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-X ou le N-Palmitoyl-Lys-Thr-Thr-Lys-Ser; et/ou par l'estérification du groupe carboxyle il est avantageux de conférer à ces peptides, hydrophiles par nature, des propriétés lipophiles pour augmenter leur passage cutané et donc leur disponibilité et de faciliter leur incorporation dans les compositions cosmétiques et dermatopharmaceutiques.

Il est particulièrement avantageux d'utiliser ces peptides en combinaison entre eux.

Les pentapeptides de ce brevet, acylés et/ou estérifiés on non peuvent être obtenus par synthèse chimique, par voie enzymatique, par fermentation, par extraction de protéines d'origine végétale, par synthèse peptidique classique en phase homogène ou hétérogène ou par synthèse enzymatique à partir des acides aminés constitutifs.

Les pentapeptides de ce brevet, acylés et/ou estérifiés on non, objet de ce brevet, peuvent être obtenus par extraction de protéines de plantes, suivie d'hydrolyse, enzymatique ou non enzymatique, de façon à générer des fragments peptidiques de taille moyenne comprise entre 300 et 1500 daltons, une partie des fragments libérés devant contenir la séquence Lys-Thr-Thr-Lys-X, préférentiellement la séquence Lys-Thr-Thr-Lys-Ser.

Les pentapeptides de ce brevet, acylés et/ou estérifiés on non, seuls ou en association entre eux, peuvent être utilisés à des concentrations variant entre 0,1 et 1000 ppm (p/p), préférentiellement entre 1 et 100 ppm (p/p) dans le produit cosmétique ou dermatopharmaceutique fini.

Les pentapeptides de ce brevet, acylés et/ou estérifiés on non, seuls ou en association entre eux, peuvent être utilisés sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, ou encapsulé dans des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, ou inclus dans des macro-, micro- ou nanoparticules, ou dans des microéponges, ou adsorbé sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.

Les pentapeptides de ce brevet, acylés et/ou estérifiés on non, seuls ou en association entre eux, peuvent être utilisés dans toute forme galénique: émulsions

H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampoings, savons, poudres, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.

5 Les pentapeptides de ce brevet, acylés et/ou estérifiés ou non, seuls ou en association entre eux, peuvent être utilisés avec tout autre ingrédient habituellement utilisé: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, antioxydants.

10 Les pentapeptides de ce brevet, acylés et/ou estérifiés ou non, seuls ou en association entre eux, peuvent être utilisés dans les applications cosmétiques pour améliorer l'aspect de la peau, particulièrement dans les cas de son vieillissement naturel ou héliodermie, de dessèchement, dans sa cicatrisation et de son raffermissment.

15 Les pentapeptides de ce brevet, acylés et/ou estérifiés ou non, seuls ou en association entre eux, peuvent être utilisés pour la préparation d'un médicament pour tous les soins de la peau, particulièrement dans les cas de son vieillissement naturel ou héliodermie, de dessèchement, dans sa cicatrisation et de son raffermissment.

Revendications

1. Utilisation du pentapeptide Lys-Thr-Thr-Lys-X dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques où X représente un quelconque acide aminé naturel.
- 5 2. Utilisation du pentapeptide selon 1 dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques caractérisé en ce que X est la sérine.
3. Utilisation du pentapeptide dans des compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 1 ou 2 caractérisé en ce que sa lipophilie est augmentée par greffage d'une chaîne d'acide gras, de 2 à 22 carbones,
10 hydroxylée ou non, saturée ou non, linéaire ou ramifiée, sulfatée ou non, sur l'amine N-terminale et/ou par l'estérification de son groupe carboxyle.
4. Compositions cosmétiques caractérisées en ce qu'elles contiennent au moins un des peptides selon 1 à 3.
5. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4, caractérisées en
15 ce que le ou les pentapeptide(s) est/sont obtenu(s) par synthèse chimique, par voie enzymatique, par fermentation ou par extraction de protéines d'origine végétale.
6. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4 à 5, caractérisées en ce que le ou les pentapeptide(s) est/sont obtenu(s) par synthèse peptidique
20 classique en phase homogène ou hétérogène ou par synthèse enzymatique à partir des acides aminés constitutifs.
7. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4 à 6, caractérisées en ce que le ou les pentapeptide(s) est/sont obtenu(s) par extraction de protéines de plantes, suivie d'hydrolyse, enzymatique ou non enzymatique, de
25 façon à générer des fragments peptidiques de taille moyenne comprise entre 300 et 1500 daltons, une partie des fragments libérés devant contenir la séquence Lys-Thr-Thr-Lys-X, préférentiellement la séquence Lys-Thr-Thr-Lys-Ser.
8. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4 à 7 caractérisées
30 en ce que le ou les pentapeptide(s) est/sont utilisé(s) à des concentrations

variant entre 0,1 et 1000 ppm (p/p), préférentiellement entre 1 et 100 ppm (p/p) dans le produit fini.

- 5 9. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4 à 8 caractérisées en ce que le ou les pentapeptide(s) est/sont utilisé(s) sous forme de solution, de dispersion, d'émulsion, ou encapsulé dans des vecteurs comme les macro-, micro- ou nanocapsules, des liposomes ou des chylomicrons, ou inclus dans des macro-, micro- ou nanoparticules, ou dans des microéponges, ou adsorbé sur des polymères organiques poudreux, les talcs, bentonites et autres supports minéraux.
- 10 10. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4 à 9 caractérisées en ce que le ou les pentapeptide(s) est/sont utilisé(s) dans toute forme galénique: émulsions H/E et E/H, laits, lotions, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, pommades, lotions capillaires, shampoings, savons, poudres, sticks et crayons, sprays, huiles corporelles.
- 15 11. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4 à 10 caractérisées en ce que le pentapeptide est utilisé avec tout autre ingrédient habituellement utilisé: lipides d'extraction et/ou de synthèse, polymères gélifiants et viscosants, tensioactifs et émulsifiants, principes actifs hydro- ou liposolubles, extraits végétaux, extraits tissulaires, extraits marins, filtres solaires, antioxydants.
- 20 12. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4 à 11 utilisées dans les applications cosmétiques pour améliorer l'aspect de la peau, particulièrement dans les cas de son vieillissement naturel ou héliodermie, de dessèchement, dans sa cicatrisation et de son raffermissement.
- 25 13. Compositions cosmétiques ou dermopharmaceutiques selon 4 à 11 utilisées pour la préparation d'un médicament pour tous les soins de la peau, particulièrement dans les cas de son vieillissement naturel ou héliodermie, de dessèchement, dans sa cicatrisation et de son raffermissement.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

2783169

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 564707
FR 9811533

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
D,X	K. KATAYAMA E.A.: "A Pentapeptide from Type I Procollagen Promotes Extracellular Matrix Production" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 268, no. 14, 1993, pages 9941-9944, XP002106610 * page 9941 *	1,2
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
21 juin 1999		Peeters, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>		

2

EPO FORM 1503 01.82 (P04C13)